

KFK-226

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM**

**KARLSRUHE**

Februar 1964

KFK 226

Institut für Strahlenbiologie

La distribuzione del  $^{144}\text{Ce}$   
nelle frazioni subcellulari  
del fegato del ratto

P. F. Periti, M. Hansmann

Gesellschaft für Kernforschung m. B. H.  
Zentralbücherei

17. Okt. 1964



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.  
KARLSRUHE

**M I N E R V A   N U C L E A R E**

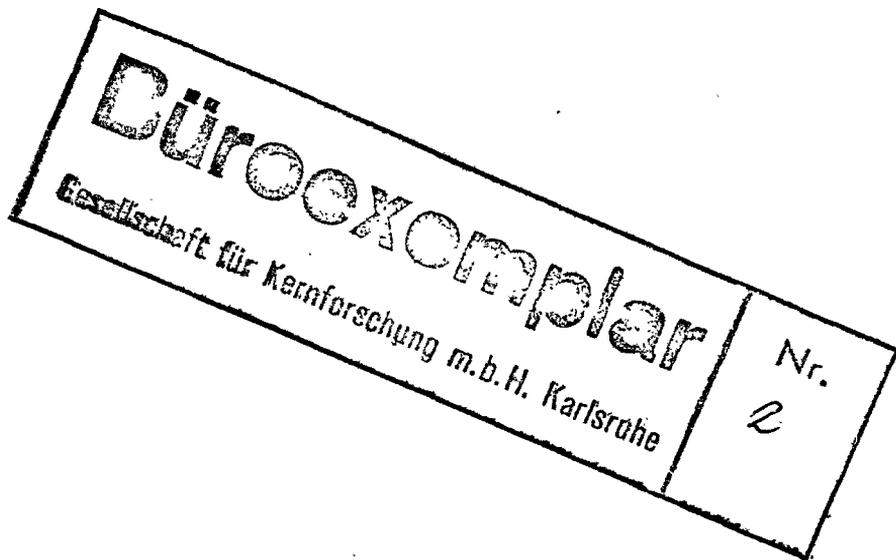
Vol. 8 - N. 1 - Pag. 37-39 (Gennaio-Febbraio 1964)

**P. F. PERITI - M. HANSMANN**

**Gesellschaft für Kernforschung m.b.H.  
Zentralbücherei**

7. Okt. 1964

**La distribuzione del  $^{144}\text{Ce}$   
nelle frazioni subcellulari del fegato del ratto**



**EDIZIONI MINERVA MEDICA**

P. F. PERITI - M. HANSMANN

## La distribuzione del $^{144}\text{Ce}$ nelle frazioni subcellulari del fegato del ratto

Il metabolismo del  $^{144}\text{Ce}$  nel ratto somministrato senza veicolante isotopico ha interessato numerosi ricercatori prevalentemente nell'ultimo quinquennio. Questi si sono occupati dapprima della ripartizione generale del radionuclide nel sangue e nei diversi organi <sup>1-5</sup>; poi dell'importanza che alla forma ionica o colloidale del preparato somministrato si deve riconoscere nei confronti di tale ripartizione <sup>6</sup>; successivamente della sua distribuzione fra le strutture subcellulari del fegato <sup>7</sup>, organo critico per il  $^{144}\text{Ce}$ , almeno nella prima fase della contaminazione, e infine dell'effetto che diverse sostanze chelanti sortiscono sul suo destino metabolico <sup>8-9</sup>.

Il presente lavoro intende condurre nell'ambito della teoria dei compartimenti <sup>10-11</sup> un'analisi delle curve di distribuzione cronologica del  $^{144}\text{Ce}$  nelle quattro frazioni subcellulari che con relativa facilità, si possono separare per centrifugazione dall'omogenato epatico, ossia citoplasma, nuclei, mitocondri e microsomi.

Altrove fra poco, integrati da numerosi altri dati, unitamente alle metodiche praticate <sup>12</sup>, compariranno gli stessi reperti che qui ci proponiamo di esaminare. Essi rappresentano i valori della radioattività misurata nelle quattro frazioni suddette a diversi intervalli di tempo dall'unica somministrazione endovenosa iniziale, e sono ordinati nella tabella 1.

Per interpretare teoricamente le curve descrivibili sulla scorta dei valori rilevati abbiamo formulato le seguenti ipotesi di lavoro atte a semplificare gli schemi metabolici assunti a fondamento dell'analisi da noi condotta: in primo luogo si è considerata la cellula epatica come un sistema chiuso a quattro compartimenti corrispondenti alle quattro frazioni subcellulari

TABELLA 1. — Valori medi della radioattività nelle frazioni subcellulari in differenti tempi dalla somministrazione. Accanto ad essi gli errori standard relativi.

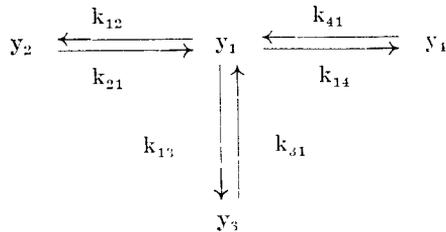
| Tempo in<br>giorni | FRAZIONE                       |                                      |                                |                               | Numero di<br>animali |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|
|                    | Y <sub>1</sub><br>(citoplasma) | Y <sub>2</sub><br>(nuclei cellulari) | Y <sub>3</sub><br>(mitocondri) | Y <sub>4</sub><br>(microsomi) |                      |
| 0,1                | 75,2 ± 0,72                    | 4,0 ± 0,36                           | 12,0 ± 0,78                    | 8,74 ± 0,95                   | 7                    |
| 1                  | 58,8 ± 1,02                    | 5,1 ± 0,35                           | 21,4 ± 1,11                    | 14,74 ± 1,23                  | 6                    |
| 4                  | 44,7 ± 1,39                    | 5,5 ± 1,00                           | 32,2 ± 1,97                    | 17,6 ± 1,59                   | 5                    |
| 6                  | 36,7 ± 0,97                    | 8,1 ± 0,79                           | 38,5 ± 1,84                    | 16,8 ± 0,58                   | 4                    |
| 16                 | 30,2 ± 1,81                    | 8,3 ± 1,54                           | 43,3 ± 3,62                    | 18,9 ± 1,70                   | 6                    |
| 64                 | 31,6 ± 1,76                    | 21,3 ± 1,71                          | 32,75 ± 2,33                   | 14,4 ± 0,58                   | 6                    |

sopra elencate, e per tale ragione i singoli valori della radioattività in esse misurati si esprimono in percentuali riferite all'intero valore della radioattività rilevata nell'omogenato epatico.

In secondo luogo si è escluso che diretti scambi di radioattività abbiano a verificarsi tra gli organuli intracellulari senza la necessaria mediazione del frapposto citoplasma, cosicchè ne risulta un sistema corrispondente al tipo « mammillare ».

Si è infine supposto che ogni fenomeno di trasporto del  $^{144}\text{Ce}$  costituisca un meccanismo di primo ordine. Tali enunciazioni ipotetiche semplificative si sono dimostrate tassativamente necessarie alla pratica esecuzione dell'analisi dei dati.

Indicando pertanto con  $y_1, y_2, y_3, y_4$  le funzioni della radioattività nel tempo presente rispettivamente nel citoplasma, nei nuclei, nei mitocondri e nei microsomi, e configurato in ordine alla seconda ipotesi sopra enunciata lo schema metabolico:



si istituisce un sistema di equazioni differenziali come segue:

$$(1) \quad \begin{cases} y_1' = -(k_{12} + k_{13} + k_{14})y_1 + k_{21}y_2 + k_{31}y_3 + k_{41}y_4 \\ y_2' = k_{12}y_1 - k_{21}y_2 \\ y_3' = k_{13}y_1 - k_{31}y_3 \\ y_4' = k_{14}y_1 - k_{41}y_4 \end{cases}$$

Per esso le regole:

$$\begin{cases} y_1/y_2 = k_{21}/k_{12} & \text{per } y_2' = 0 \\ y_1/y_3 = k_{31}/k_{13} & \text{per } y_3' = 0 \\ y_1/y_4 = k_{41}/k_{14} & \text{per } y_4' = 0 \end{cases}$$

valgono nei punti di eventuali massimo o minimo e nei punti asintotici.

Mediante tali formule si sono stabiliti i valori delle grandezze

$$(2) \quad \gamma_2 = \frac{k_{12}}{k_{21}} \quad \gamma_3 = \frac{k_{13}}{k_{31}} \quad \gamma_4 = \frac{k_{14}}{k_{41}} \quad (\gamma_1 = 1)$$

Inoltre essendo ovviamente i valori-limite iniziali

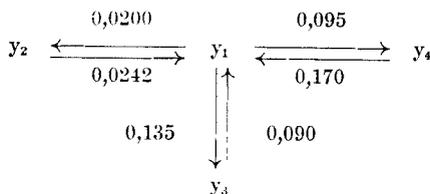
$$y_1(0) = 100 \quad y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = 0$$

risulta che:

$$\begin{cases} y_2'(0) = k_{12}y_1(0) = 100 k_{12} \\ y_3'(0) = k_{13}y_1(0) = 100 k_{13} \\ y_4'(0) = k_{14}y_1(0) = 100 k_{14} \end{cases}$$

In base a questo secondo gruppo di formule e con l'aiuto del calcolo grafico delle derivate delle funzioni  $y_2, y_3, y_4$ , per  $t = 0$ , sono state ricavate le tre costanti di trasferimento  $k_{12}, k_{13}, k_{14}$ , e quindi grazie alle formule (2), anche le tre rimanenti  $k_{21}, k_{31}, k_{41}$ .

TABELLA 2. — *Valori corretti dei coefficienti, sistema di equazioni con essi impostato e soluzione dello stesso.*



$$\begin{aligned} y_1' &= -0,2500 y_1 + 0,0242 y_2 + 0,0900 y_3 + 0,1700 y_4 \\ y_2' &= 0,0200 y_1 - 0,0242 y_2 \\ y_3' &= 0,1350 y_1 - 0,0900 y_3 \\ y_4' &= 0,0950 y_1 - 0,1700 y_4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y_1 &= 25,712 + 4,247e^{-0,0293t} + 5,274e^{-0,1313t} + 64,765e^{-0,3736t} \\ y_2 &= 21,260 - 16,568e^{-0,0293t} - 0,984e^{-0,1313t} - 3,707e^{-0,3736t} \\ y_3 &= 38,619 + 9,451e^{-0,0293t} - 17,237e^{-0,1313t} - 30,833e^{-0,3736t} \\ y_4 &= 14,407 + 2,868e^{-0,0293t} + 12,948e^{-0,1313t} - 30,224e^{-0,3736t} \end{aligned}$$

Introdotti tutti questi valori nel sistema (1), di questo stesso è stata calcolata la soluzione numerica per mezzo di una calcolatrice elettronica del tipo Zuse 22 del Centro di Calcolo del Reattore Nucleare di Karlsruhe \*). Rilevate quindi comparativamente le divergenze risultanti fra le curve teoriche in tal modo calcolate e i valori sperimentalmente ottenuti, si è

\*) La nostra più viva gratitudine desideriamo qui esprimere al Dott. J. Merckwitz che ha curato la programmazione e la soluzione elettronica dei calcoli, dal cui consiglio e aiuto dipende per gran parte la stesura del presente scritto.

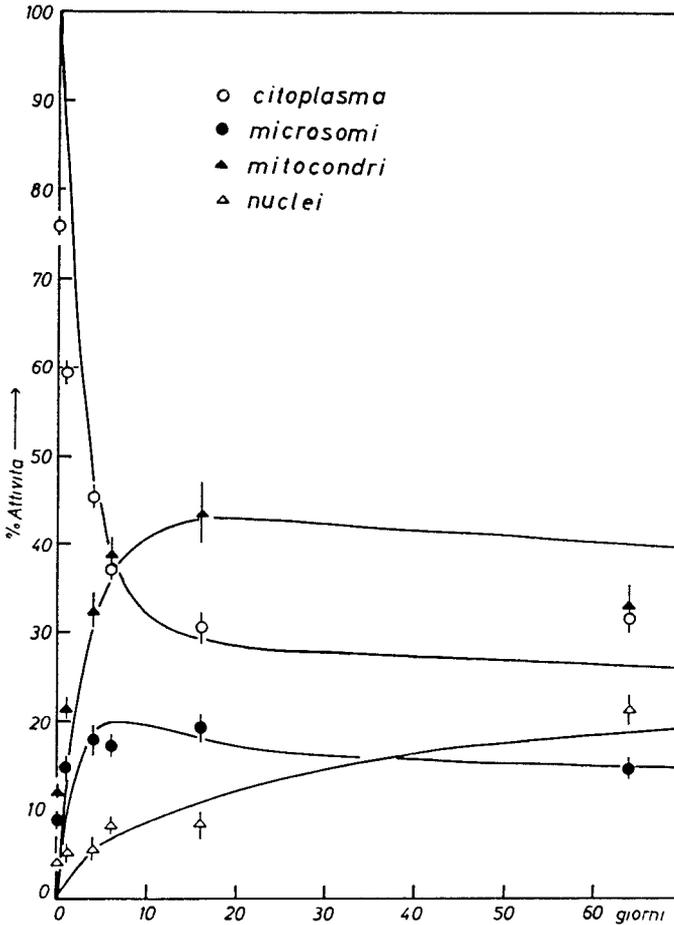


Fig. 1. — I punti rappresentano le medie dei valori sperimentalmente rilevati della radioattività nelle frazioni subcellulari. La lunghezza dei segmenti verticali per ogni punto segnato indica l'errore standard relativo a ciascun valore (vedi tabella 1). Le curve continue corrispondono alle funzioni multi-esponenziali teoricamente calcolate (vedi tabella 2).

resa praticamente possibile l'introduzione di opportune correzioni nei coefficienti del sistema di equazioni differenziali (1), il cui calcolo è stato diverse volte ripetuto con successive ricorrezioni, sino al risultato qui presentato (tabella 2).

L'aberrazione dei valori sperimentali dalle curve teoricamente calcolate secondo lo schema numerico qui

esposto non si ritiene motivo sufficiente a invalidare lo schema stesso, anzitutto perchè si è veduto nei numerosi tentativi di correzione che minime variazioni dei coefficienti  $k$  dello schema bastano a portare notevoli alterazioni nella forma delle curve; e poi perchè detto schema teorico costituisce solo una approssimazione del reale fenomeno biologico della distribuzione del  $^{144}\text{Ce}$  nelle frazioni subcellulari del fegato del ratto; fenomeno che non si verifica in un sistema chiuso, nè probabilmente di tipo rigorosamente mammillare.

Ciononpertanto, e malgrado l'inevitabile approssimazione dei valori delle costanti di trasferimento così ricavate, può darsi che dal confronto dello schema qui esposto con altri schemi metabolici e dalla eventuale identificazione di qualche metabolita con distribuzione analoga a quella del cerio derivi più approfondita intelligenza dei meccanismi di eliminazione di questo elemento.

#### RIASSUNTO

**P. F. Periti e M. Hansmann: La distribuzione del  $^{144}\text{Ce}$  nelle frazioni subcellulari del fegato del ratto.** - E' stata studiata la dipendenza cronologica della distribuzione del  $^{144}\text{Ce}$  sulle frazioni sub-cellulari del fegato di ratto. Per l'interpretazione teorica dei dati sperimentali in base alla teoria dei compartimenti, è stato scelto un sistema mammillare chiuso a quattro compartimenti quale modello di distribuzione cinetica. Da questo modello è stato dedotto un sistema di quattro equazioni differenziali lineari con coefficienti costanti e sono state calcolate le corrispondenti costanti di trasporto. Il sistema è stato risolto per mezzo di una calcolatrice digitale.

#### RESUMEN

**P. F. Periti y M. Hansmann: La distribución del  $^{144}\text{Ce}$  en las fracciones subcelulares del hígado de la rata.** - Se estudió la dependencia cronológica de la distribución del  $^{144}\text{Ce}$  sobre las fracciones subcelulares del hígado de rata. Se escogió para la interpretación teórica de los datos experimentales, en base a la teoría de las casillas, un sistema mamilar cerrado en cuatro casillas como modelo de distribución cinética. De este modelo se dedujo un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales lineares con coeficientes constantes y se calcularon las constantes de transporte correspondientes. El sistema se resolvió con una calculadora digital.

SUMMARY

**P. F. Periti and M. Hansmann: Distribution of  $^{144}\text{Ce}$  in the subcellular fractions of the rat liver.** - The time relationships of the distribution of  $^{144}\text{Ce}$  in the various subcellular fractions of the rat liver were investigated. For the theoretical interpretation of the obtained experimental data on the basis of the compartment theory, a mammillary closed four-compartment system was chosen as a model of kinetic distribution. A system of four linear differential equations with constant coefficients was derived from this model and the corresponding transfer constants were calculated. The system was solved by means of a digital computer.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Durbin P. W., Asling C. W., Johnston M. E., Hamilton J. L., Williams M. H. The metabolism of the lanthanons in the rat. U.R.L., 3191, 1955.
- 2) Durbin P. W., Williams M. H., Gee M., Newman R. H., Hamilton J. L. Metabolism of the lanthanons in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91, 78, 1956.
- 3) Moskalev Yu. J. Experiments on the distribution of  $^{144}\text{Ce}$ . Mediz. Radiol., 4, 5, 52, 1959.
- 4) Slonka V. Metabolism of radiocerium. Folia Biol., 6, 248, 1960.
- 5) Castellino N., Nizza P., Aeberhardt A. Excretion biliaire du cérium  $^{144}$  après injection intraveineuse chez le rat. Int. Journ. Radiation Biol., 5, 379, 1962.
- 6) Aeberhardt A., Nizza P., Remy J., Boilleau Y. Etude comparée du métabolisme du cérium  $^{144}$  en fonction de son état physico-chimique chez le rat. Int. Journ. Radiation Biol., 5, 217, 1962.
- 7) Catsch A., Immel-Teller H., Schindewolf-Jordan D. Die Verteilung von Radioocer in den Leberzellen und ihre Beeinflussung durch die Diäthylentriaminpentaessigsäure. Zeitschr. Naturf., 16 b, 181, 1961.
- 8) Catsch A. Die Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radioocer und Diäthylentriaminpentaessigsäure). Strahlentherapie, 114, 1, 1961.
- 9) Catsch A., Seidel D. Rare Earths and Ruthenium: Metabolism and Removal from the Mammalian Body. « Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning », IAEA, Vienna, 1963, p. 191.
- 10) Rescigno A. Contribution to the Tracer theory, I. Biochim. Biophys. Acta, 15, 340, 1954.
- 11) Rescigno A. A contribution to the Tracer theory, II. Biochim. Biophys. Acta, 21, 111, 1956.
- 12) Hansmann M., Periti P. F., Hülsen W., Catsch A. In corso di pubblicazione.

*Estratto da MINERVA NUCLEARE*

Vol. 8 - N. 1 - Pag. 37-39 (Gennaio-Febbraio 1964)